

RAPPORTS
ENTRE LA STOMATITE MERCURIELLE
ET LA GLYCOSURIE ALIMENTAIRE

DANS LE
TRAITEMENT DES AFFECTIONS DU FOIE
PAR LE CALOMEL

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 Novembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

CLAUDE SIMERAY

Né le 22 Mai 1861, à Chaumergy (Jura)

Bi-Licencié es sciences



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTE DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

—
Novembre 1894

RAPPORTS
ENTRE LA STOMATITE MERCURIELLE
ET LA GLYCOSURIE ALIMENTAIRE

DANS LE
TRAITEMENT DES AFFECTIONS DU FOIE
PAR LE CALOMEL

THÈSE

PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 Novembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR
CLAUDE SIMERAY

Né le 22 Mai 1861, à Chaumergy (Jura)

Bi-Licencié ès sciences



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTE DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

—
Novembre 1894

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN
GAYET. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, PAULET, BOUCHACOURT, CHAUVEAU, BERNE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	{	OLLIER.
Clinique ophtalmologique.		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		FOCHIER.
Clinique des maladies mentales		GAYET.
Physique médicale		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.		MONOYER.
Matière médicale et Botanique.		HUGOUNENQ.
Zoologie et Anatomie comparée.		CAZENEUVE
Anatomie.		FLORENCE.
Anatomie générale et Histologie.		LORTET
Physiologie.		TESTUT.
Pathologie interne.		RENAUT.
Pathologie externe.		MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales		TEISSIER.
Anatomie pathologique.		X.
Médecine opératoire.		MAYET.
Médecine expérimentale et comparée		TRIPPIER.
Médecine légale.		POLLOSSON (MAURICE)
Hygiène		ARLOING.
Thérapeutique		LACASSAGNE.
Pharmacie.		X.
		SOULIER.
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants MM. WEILL, agrégé.
Accouchements. POLLOSSON (Aug.) —
Botanique. BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM. AUGAGNEUR.	MM. DIDELOT.	MM. ROCHET.	MM. WEILL.
BEAUVISAGE.	GANGOLPHE.	RODET.	BARRAL,
CONDAMIN.	JABOULAY.	ROLLET (ÉTIENNE)	chargé des fonctions d'agrégé.
COURMONT.	LANNOIS.	ROQUE.	MOREAU id.
DEROIDE.	PERRET.	ROUX.	
DEVIG.	POLLOSSON (Aug.)	VIALLETON.	

M. ÉTIÉVANT, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. BONDET, Président; M. CROLAS Assesseur; MM. ROQUE et LANNOIS, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A FEU MON ÉPOUSE

LYDIE SIMERAY

A MES ENFANTS

CLAUDIUS, HENRY et MAURICE SIMERAY

A MES PARENTS

A MON FRÈRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROQUE

AGRÈGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DES HOPITAUX

AVANT-PROPOS

Depuis quelques années, la physiologie du foie a été profondément modifiée et s'est enrichie de conquêtes précieuses. L'anatomie pathologique et la chimie biologique ont concouru, pour une large part, à ces importants progrès.

Le volume et la situation de cet organe, sa circulation à type unique dans l'organisme, son grand développement chez le fœtus font prévoir l'importance de son rôle.

Hepar sanguificat avait dit Galien, dès lors son altération était la source de l'immense majorité des maladies générales ; la pléthore, l'anémie, la cachexie, l'hydropisie ; la bile, mélangée de bile jaune et de bile noire, produisait par la bile jaune les maladies aiguës avec élévation de température et par la bile noire les maladies chroniques

puis l'apoplexie, les convulsions, les troubles intellectuels. La découverte de la circulation par Harvey (1619) confirma pleinement les idées de Galien, mais la découverte des vaisseaux chylifères par Aselli (1622) et Pecquet (1647) vint réveiller des doutes : aussi, en 1653, Bartholin composa l'épithaphe de ce monarque déchu et le relégua au rôle infime de producteur de la bile. Et quel était le rôle de la bile ? A peu près nul.

Mais les découvertes anatomo-pathologiques et les faits cliniques bien observés par Sydenham, Morgagni, Lieutaud, Portal, Baillie, Carndell, Audral, et plus récemment Cruveilhier et Rokistanky ; les travaux d'Annesley dans l'Inde, Cambay, Hespel, Ronis, sur les abcès de foie, les savants traités de Budd, Frerichs, Murchisson et surtout les immortelles recherches de Claude Bernard nous ramenèrent en les complétant aux doctrines galénistes.

Sécrétion de la bile, fonction hématopoiétique, transformation des nombreux produits de la digestion en produits nouveaux, parmi lesquels nous trouvons le glycogène et l'urée, calorification : tels sont les résultats de l'activité hépatique.

Toutefois, une des plus importantes fonctions du foie est encore inconnue, nous voulons parler de cette fonction d'arrêt ou de transformation des poisons ingérés ou fabriqués normalement dans l'organisme qui nous amène à considérer le foie comme une sentinelle vigilante chargée d'éliminer par la bile, ou de transformer en les

rendant moins nocives les substances toxiques charriées par la veine porte. C'est Héger qui, en 1873, annonce le premier ce fait que le foie retient une partie des alcaloïdes végétaux qui le traversent. Schiff approfondit la question et montre qu'une goutte de nicotine diluée dans 4 centimètres d'eau distillée tue un chien de 8 kilogrammes à 11 kilogrammes en injection sous-cutanée; $\frac{1}{30}$ de goutte suffit pour une grenouille, tandis qu'on n'obtient aucun accident en injectant une dose double, soit dans la cavité intestinale, soit dans la veine-porte. La ligature de ce vaisseau amène rapidement la mort de l'animal, et son sang injecté à des grenouilles y produit des accidents graves et souvent mortels, alors qu'une même dose de sang normal reste sans effet. Aussi Schiff, conclut-il, que le foie détruit les poisons organiques, qu'ils viennent du dehors ou qu'ils soient formés dans l'économie. Lautenbach, son élève, arrive aux mêmes conclusions avec l'hyoscyamine, tandis que le curare, l'acide prussique, l'atropine ne donnent rien. Jacques, arrive aux mêmes résultats; mais René, élève de Beaunis, les contredit. Les travaux de Bouchard et les recherches de son élève, Roger (1887) nous autorisent à conclure que le foie agit sur les alcaloïdes et l'ammoniaque comme il agit sur l'albumine, la caséine, les peptones, le glycose, etc. Il se fait non une accumulation, mais une modification; toutefois cette transformation n'a lieu que lorsque le foie contient du glycogène. Il y a là une sorte de corrélation comme le fait

remarquer Roger. Quant aux poisons minéraux, la question paraît plus complexe, nous avons entrepris des recherches en ce qui concerne le calomel, et nous sommes arrivé à la même constatation. Nous verrons, du reste, ce qu'il faut penser de cette corrélation entre la présence du glycogène et la fonction de transformation.

C'est dans le service de l'Hôtel-Dieu, dirigé par M. l'agrégé Roque, suppléant M. le professeur Bondet, qu'ont été prises les observations qui font en partie, l'objet de notre thèse.

Nous ne nous dissimulons pas l'imperfection de notre travail, nous avons dû maintes fois faire des hypothèses, mais comme l'a dit Cl. Bernard, « il faut être bien convaincu que, dans des sciences telles que la physiologie et la médecine, le point principal est d'indiquer ou d'ébaucher une question nouvelle. Celle-ci, pour se développer suivra ensuite une évolution plus ou moins lente, pendant laquelle l'idée première ou le point de vue général devront souvent changer. »

Nous avons divisé notre travail en trois parties :

- 1° Considérations sur les mercuriaux, le calomel en particulier et sur la stomatite mercurielle ;
- 2° Observations cliniques et discussion des faits ;
- 3° Conclusions.

Avant de terminer cet avant-propos, nous prions M. le professeur Bondet de vouloir bien accepter l'hommage de

notre profonde reconnaissance, le distingué et sympathique clinicien de la Faculté de Lyon nous ayant fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A M. l'agrégé Roque, notre jeune et éminent maître, nous adressons nos vifs remerciements pour les conseils si autorisés qu'il nous a donnés, et pour les observations qu'il nous a communiquées. Si notre travail a quelque mérite, à lui en revient l'honneur.

Nous avons entrepris quelques expériences relatées dans la première partie, en vue de déterminer le rôle du foie dans l'absorption du calomel. Dans ce but, quelques recherches chimiques ont été nécessaires. M. le professeur Crolas, avec une bienveillance qui n'a d'égale que la science qu'il possède, a bien voulu mettre à notre disposition son laboratoire d'analyse et sa vaste expérience. Nous le remercions profondément.

Nous adressons aussi l'expression de notre profonde gratitude à nos premiers maîtres de Dijon et tout particulièrement à M. le docteur Deroye, à M. le professeur Gautrelet et à M. Morlot, médecin de l'hôpital, qui ont guidé nos premiers pas dans une science si difficile, mais si attrayante.

Enfin, s'il nous est un devoir agréable à remplir, c'est celui de remercier chaleureusement M. Leclerc, médecin des hôpitaux de Lyon, qui, avec un zèle, une bienveillance et une habileté dont nous conserverons toute notre vie le souvenir, nous a prodigué ses soins il y a un an.

RAPPORTS
ENTRE LA STOMATITE MERCURIELLE
ET LA GLYCOSURIE ALIMENTAIRE
DANS LE
TRAITEMENT DES AFFECTIONS DU FOIE
PAR LE CALOMEL

I

**Considérations sur les mercuriaux, le calomel
en particulier, et sur la stomatite mercurielle.**

La découverte du mercure doux remonte à l'alchimiste Raymond Lulle, vers la fin du ^{xiii}^e siècle. Ce fut Paracelse qui, vers le commencement du ^{xvi}^e siècle, l'introduisit dans la thérapeutique en même temps qu'un grand nombre de médicaments simples fournis par la chimie et les substitua aux formules compliquées et souvent inertes de la thérapeutique galéniste, fondée sur la ressemblance extérieure des médicaments et des organes malades.

Mais à cette époque, il y avait un nombre considérable de préparations, car les alchimistes soumettaient ce corps à des sublimations nombreuses, croyant qu'à chaque sublimation il acquerrait des propriétés de plus en plus éner-

giques. C'est ainsi qu'après trois sublimations, c'était l'*aquila alba* ; après six, l'*aquila mitigata*, et après neuf, le panacée mercurielle. Le nom de calomelas ou calomel fut donné à l'*aquila mitigata* par Turquet, de Mayenne, au xvii^e siècle, en souvenir d'un jeune nègre qui l'aidait dans ses travaux, et non comme certains étymologistes l'ont avancé, trompés par le mot lui-même (bon ou joli noir), à cause de sa couleur.

C'est l'Anglais Josias Jendell qui indiqua, en 1810, le procédé de préparation du chlorure mercureux à la vapeur, procédé qui, successivement perfectionné par Henry (1822) et Soubeiran (1842), est devenu classique.

Dès Paracelse, ce corps était fréquemment prescrit comme purgatif et vermifuge, associé au jalap et à la crème de tartre ; les effets obtenus étaient du reste très variables ; c'était un médicament inconstant parce qu'il était toujours impur. Le procédé de Scheele qui consiste à sublimer un mélange de sulfate mercureux et de chlorure de sodium, fut un progrès considérable, mais le procédé, dit à la vapeur, est préférable parce qu'il donne une poudre impalpable facile à laver.

Parmi ses propriétés, celles qu'il nous importe de signaler sont : son insolubilité complète dans l'eau froide, sa faible solubilité dans l'eau bouillante $1/12.000$, et sa transformation en sublimé, quoique avec lenteur, sous l'influence des chlorures alcalins et d'une température de 100 degrés ; le chlorure d'ammonium opère toutefois cette transformation beaucoup plus rapidement que ceux de potassium et de sodium.

Mialhe et Selmi ont même démontré que cette transformation du calomel en sublimé par NaCl, s'effectuait à

la température du corps humain, pourvu que l'on fit intervenir des matières organiques, ce qui a lieu précisément lorsque l'on introduit du calomel dans l'estomac. Donc, sous cette triple influence : température du corps humain, présence de NaCl et de substances organiques, le calomel se transforme en sublimé. Telle est la théorie classique. Ajoutons qu'elle est très contestée actuellement et que de nombreux travaux de MM. Hersy, Guibourt, Laroque, Jeannel, Jolly, Verne, Rabuteau et Blarez, ont montré que cette transformation est nulle ou du moins que la quantité de mercure dissous, toujours extrêmement faible, est la même en présence de l'eau pure qu'en présence de l'eau salée. Exception est faite pour AzH^4Cl dont l'action n'est niée par personne, mais ce sel existe en proportion infime dans le tube digestif.

Cette importante question a été reprise par M. Adam d'Alfort qui a présenté à la Société de thérapeutique, le 24 juin 1890, la relation d'un certain nombre d'expériences effectuées en vue de réfuter la théorie de Mialhe. Ces expériences, la plupart *in vitro*, ne nous paraissent pas probantes et sont passibles de nombreuses objections; l'estomac, en effet, ne saurait être assimilé à une cornue inerte et, du reste, nombreux sont les corps en présence dans la digestion; le calomel peut dès lors se comporter de façon bien différente lorsqu'il est ingéré ou lorsqu'on le porte à 37 degrés dans une capsule en le mettant en présence de chlorures alcalins et même de suc gastrique. Nous ne voulons signaler que la dernière des expériences de M. Adam parce qu'elle fait intervenir les réactions vitales.

Expérience IX. — On administre à un chien 1 gramme

de calomel. Immédiatement après, on lui donne sa soupe additionnée de 50 grammes de sel. On n'observe que les effets ordinaires du calomel. Cette expérience a été répétée, avec le même succès, sur plusieurs chiens, en portant une fois la dose calomel jusqu'à 5 grammes (poids du chien = 26 kilogr.).

Cette expérience nous paraît être un puissant argument contre la théorie de Mialhe, car la mort de l'animal eût été rapide, si une notable quantité de calomel avait été transformée.

MM. Constantin Paul, Delpech et Créquy appuient les considérations qui précèdent, par des observations cliniques et n'attribuent pas à l'ingestion simultanée de chlorures alcalins les accidents qui ont pu se produire après l'absorption du calomel.

En résumé, la transformation du calomel dans l'estomac, si transformation il y a, ne paraît pas s'effectuer d'une façon aussi simple que le veut la théorie classique.

Une incertitude plus grande encore règne sur la nature du composé mercuriel introduit dans l'organisme. Mialhe ne s'est pas demandé ce que devenaient ultérieurement ces composés, chlorure ou oxyde, formés dans l'estomac. Voit et Overbeck sont allés plus loin. Se basant sur les réactions bien connues du bichlorure et du peroxyde mercuriels sur l'albumine, en présence d'un excès, soit de cette substance, soit de chlorure de sodium, ils ont conclu à la production de chloralbuminates ou d'oxyalbuminates solubles de mercure ; ils font de ces sels la forme ultime, sous laquelle le mercure existerait dans le sang, et serait ainsi transporté dans toutes les parties de l'organisme. Fürbringer a essayé de le prouver expérimen-

talement. Enfin, M. Merget (thèse de Bordeaux, 1888), d'accord en cela avec Rabuteau, admet que les mercuriaux ingérés par les voies digestives, ou injectés hypodermiquement, n'ont pas sur la syphilis un mode d'action curative différent de celui des vapeurs mercurielles, car ils donnent tous du mercure réduit qui intervient par sa spécificité propre. Nous partageons l'avis de l'auteur en ce qui concerne l'action des mercuriaux, les faits cliniques l'attestent, le protoiodure, le sublimé, le calomel, le mercure métallique, agissent efficacement contre la syphilis ; mais admettre que tous ces corps donnent du mercure métallique constitue une simplification à laquelle nous ne saurions souscrire, car elle est en désaccord avec les faits observés. Toutes les préparations mercurielles agissent, mais toutes ne sont pas également actives et du reste nous verrons en nous occupant de la stomatite, qu'elles sont loin d'avoir la même influence sur sa production. On sait depuis longtemps que le calomel la produit beaucoup plus aisément que les autres préparations hydrargyriques.

Avant d'aborder la relation de nos expériences personnelles, nous nous ferons un devoir de signaler les nouvelles applications thérapeutiques du calomel.

Outre ses actions vermifuges et purgatives reconnues et utilisées dès le xvi^e siècle, le calomel était employé contre la syphilis. On l'a préconisé dans le traitement de la péritonite aiguë, de la méningite aiguë, de la kératite, de l'iritis, des congestions hépatiques, dans l'hépatite des pays chauds, dans le catarrhe gastro-intestinal, provenant de l'action du froid ou d'une nourriture mal appropriée, dans la pneumonie et, à ce propos, William Fisher a publié

dans le *Medical Record* (juin 1893) la relation d'une épidémie de pneumonie. Neuf personnes sur quatorze, habitant une maison, furent successivement prises de pneumonie. Tous les malades, adultes ou enfants, furent traités par le calomel, prescrit à doses variables suivant les âges. Guérison dans tous les cas.

Jendrassik, le premier signala, l'action diurétique du calomel; Liescu (thèse de Bucharest, 1891) reconnaît cette action diurétique dans les différentes hydropisies, mais elle est beaucoup plus intense dans celles d'origine cardiaque. John Berelius (Hugice Stockholm, 1892), qui l'a employé dans les hydropisies d'origine cardiaque, a constaté ses heureux effets quinze fois sur dix-sept cas. Le calomel réussit d'une manière typique dans les hydropisies résultant d'une lésion des valvules aortiques. La dose employée est de 60 centigrammes en 3 pilules de 20 centigrammes chacune. La même dose doit être employée pendant trois jours au moins, car c'est le troisième jour de la cure qui peut être appelé le moment critique.

Les inconvénients sont l'action sur le cœur : ralentissement et diminution de l'impulsion cardiaque, et la stomatite qu'il détermine fréquemment.

Nothnagel et Rossbach ont aussi constaté maintes fois cette diurèse.

Sacharijin a proposé de traiter par le calomel la cholélithiase ancienne grave accompagnée d'accès de coliques fébriles, et d'un endolorissement persistant de la région hépatique; il propose aussi de soumettre au même traitement les malades atteints de cirrhose hypertrophique; il donne trois à douze doses de 5 centigrammes de calomel pendant quelques jours, puis il laisse reposer le

malade. Enfin, M. Bouchard l'a employé dans le traitement des cirrhoses vasculaire ou biliaire; Gilbert a vu dans ce service disparaître les symptômes de la cirrhose chez deux malades auxquels journellement on avait donné le matin une pilule de 1 à 2 centigrammes de calomel. Nous remarquons en passant qu'il n'y a pas eu d'accidents de stomatite, puisque le traitement mercuriel a été continué sans interruption.

Nous reviendrons dans la deuxième partie sur ce point important.

Quelle est l'action du calomel sur la sécrétion biliaire? Le calomel est considéré comme cholagogue classique; cependant des recherches récentes semblent infirmer cette notion; il n'y a que deux cholagogues avérés, la bile d'une part, puis l'urée; le calomel n'agit pas ou bien même diminue-t-il la sécrétion biliaire. En faisant prendre du calomel à des chiens auxquels on a pratiqué au préalable une fistule biliaire, on constate que la sécrétion de la bile ne subit aucune augmentation; quelquefois même elle subit une diminution (Köl liker, H. Müller Scott, Benett). Toutefois, Buchkeim assure que la sécrétion biliaire augmente. En tout cas, il faut distinguer la sécrétion et l'excrétion, cette dernière est augmentée.

Les composés hydrargyriques charriés par le sang imprègnent tous les tissus; ils ne paraissent avoir aucune localisation sélective, leur abondance dans tel ou tel organe semble en rapport avec le degré de vascularité de l'organe. Aussi les voies d'élimination sont-elles multiples: tube digestif, reins, glandes sudoripares, glandes mammaires, glandes salivaires. Nous laissons de côté le foie nous réservant de revenir sur ce point. A l'appui de

cette assertion, nous citerons l'expérience suivante de Reiderer :

Il fit prendre à un chien dans l'espace de trente et un jours 2 gr. 789 de protochlorure de mercure ; cette quantité lui fut administrée en soixante-huit doses ; l'animal ingérait tous les jours 9 centigrammes de protochlorure. Reiderer constata que la plus grande partie du mercure (77 pour 100) s'était éliminée avec les matières fécales ; par conséquent la quantité absorbée fut relativement petite. Il ne s'en élimine par les urines qu'environ 1 pour 100. Le cœur, les poumons, la rate, le pancréas, les reins, les testicules, le pénis, le foie, en renfermaient à peu près la même quantité pour cent, le cerveau un peu moins, les muscles dix fois moins ; 100 grammes de substance hépatique fraîche en renfermaient 0 gr. 0066. Nous avons obtenu un poids plus faible encore en ce qui concerne le foie.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

3 cobayes et 3 lapins bien portants ont été soumis à des ingestions quotidiennes de doses constantes de calomel. Les cobayes seuls ont été pesés.

Cobaye n° 1, poids 555 grammes, et lapin n° 1 recoivent 1 centigramme par jour.

Cobaye n° 2, poids 560 grammes, et lapin n° 2 recoivent 2 centigrammes par jour.

Cobaye n° 3, poids 580 grammes, et lapin n° 3 recoivent 3 centigrammes par jour.

La nourriture des animaux n'a pas été modifiée. Le traitement a commencé le 6 juillet 1894 et a duré onze jours. Les animaux ont été observés tous les jours, pas d'effet purgatif appréciable. Rien d'anormal chez le cobaye et le lapin n° 1 ; appétit conservé, léger amaigrissement, le cobaye après onze jours pèse encore 510 grammes.

Le cobaye n° 2 a présenté au bout de quatre jours une muqueuse rouge tuméfiée à maxillaire inférieur, poils

hérissés, perte d'appétit. Le lendemain muqueuse pâle, animal semble guéri. Le 14, état de prostration, muqueuse blanche. Le 15, au matin, mort.

L'animal avait ingéré 9 doses de 2 centigrammes, soit 18 centigrammes. Poids 320 grammes. Perte de poids représente les $\frac{3}{7}$ du poids primitif.

Le cobaye n° 3 a présenté également à peu près les mêmes symptômes que le n° 2. Au bout de quatre jours muqueuse gingivale inférieure est rouge et un peu tuméfiée; le lendemain décoloration. Le 16, anorexie, poils hérissés, l'animal blotti dans un coin ne se déplace plus. Mort le 17, après avoir ingéré 11 doses de 3 centigrammes, soit 33 centigrammes.

Poids 355 grammes. Perte de poids représente les $\frac{3}{8}$ du poids primitif, chiffre voisin du précédent $\frac{3}{7}$.

Tous les lapins ont survécu ainsi que le cobaye n° 1. Tous ont présenté un amaigrissement notable.

L'autopsie des 2 cobayes morts eut lieu le 17; on sacrifia en outre le lapin n° 3 qui avait ingéré 12 doses de 3 centigrammes, soit 36 centigrammes. Pas de lésions apparentes des organes si ce n'est une légère congestion du côté de l'intestin et du mésentère; rien d'anormal du côté du foie en particulier. Cette absence de lésions macroscopiques est du reste signalée par la plupart des expérimentateurs. Reiderer, en particulier ne constate aucune altération des organes, seules des plaques ulcéro-ecchymotiques apparaissent sur la muqueuse de l'intestin, grêle après l'ingestion de doses considérables de calomel. Merget signale de son côté la même absence de lésions.

Les vésicules biliaires sont enlevées et mises de côté. Les foies préalablement lavés et essuyés, sont pesés. Les

foies des 2 cobayes qui ont succombé, sont mis ensemble et pèsent 28 gr. 80. Les 2 vésicules biliaires contiennent environ 3 centimètres cubes de bile trouble qui est recueillie après ponction des vésicules.

Le foie du lapin sacrifié pèse 48 gr. 30.

La vésicule renferme 2 centimètres cubes environ de bile jaune verdâtre, claire, qui est recueillie. On soumet alors à l'analyse :

- a)* Les foies des 2 cobayes ;
- b)* Le foie du lapin ;
- c)* La bile des vésicules des 2 cobayes ;
- d)* La bile de la vésicule du lapin.

Le procédé suivi est classique : Division de la matière organique et destruction lente par HCl et KO,ClO^5 au bain-marie, afin de faire passer le composé mercuriel à l'état de sublimé.

La masse refroidie est reprise par l'eau distillée, puis filtrée. La moitié du liquide est mise de côté pour des essais comparatifs. Dans l'autre moitié contenant HCl en léger excès on introduisit une lame de cuivre bien décapée. Dans un cas (*b*), le liquide fut introduit dans une allonge à robinet contenant un petit cylindre de toile métallique en cuivre, et on fit écouler le liquide goutte à goutte, pour le réintroduire de nouveau dans l'allonge (procédé de M. Cazeneuve). Au bout de 2 heures environ, la lame de cuivre ou le cylindre furent introduits dans un tube fermé à une extrémité et étiré à l'autre ; en chauffant au rouge, on vit se produire dans les opérations (*a*) et (*b*), un petit anneau grisâtre de $1/2$ centimètre de large environ situé à 4 centimètres de la partie chauffée.

L'examen de l'anneau, à l'aide d'une loupe, permit de constater la présence de gouttelettes brillantes nombreuses, mais extrêmement ténues qu'on reconnut aisément être du mercure métallique. Du reste, un fragment d'iode introduit produisit la coloration rouge d'iodure mercurique à l'endroit de l'anneau. Des essais par voie humide furent entrepris sur l'autre portion du liquide; la réaction avec l'iodure de potassium n'ayant donné aucun résultat, un essai comparatif fut effectué avec une liqueur titrée de sublimé; nous constatâmes l'existence d'un précipité sensible dans un liquide ayant même volume que celui sur lequel nous opérions et ne contenant que $1/2$ milligramme de sublimé; nous pouvions dès lors conclure, que tout en constatant la présence du mercure dans le foie, nous avions moins de 1 milligramme de sublimé, alors que la quantité de calomel ingérée était dans le premier cas :

33 centigrammes + 18 = 51 centigrammes correspondant à 58 centigrammes de sublimé dans le deuxième cas; 36 centigrammes correspondant à 41 centigrammes de sublimé.

C'est-à-dire que le mercure retenu par le foie était inférieur à $1/580$ du poids ingéré dans le premier cas et inférieur à $1/410$ dans le deuxième cas. Dans les deux cas il *n'y a pas eu d'accumulation* dans le foie, la faible quantité de mercure décelée par l'analyse pouvant être attribuée en partie à ce fait, que les foies n'étaient pas complètement exsangues, malgré un lavage extérieur aussi complet que possible. Reiderer, dans l'expérience citée plus haut, était arrivé à une constatation semblable.

Les expériences (c) et (d) ont donné des résultats qui

concordent avec ceux déjà cités de Cl. Bernard : la bile ne contient aucune trace du composé mercuriel.

Le premier résultat, savoir l'absence à peu près complète de mercure dans le parenchyme hépatique (lorsque le composé mercuriel ingéré est le calomel) nous paraît intéressant à signaler. Il contredit cette idée acceptée par Roger « l'action du foie sur les substances minérales, dit-il, se réduit à une simple accumulation dans le parenchyme ou à une élimination par la bile ». En ce qui concerne le calomel ingéré, quelles que soient du reste ses transformations avant l'absorption, nous venons de montrer que le foie n'exerce aucune action accumulative, aucune action éliminatrice.

En faut-il conclure que le foie n'a aucune action sur le composé mercuriel qui le traverse. Les observations cliniques citées dans la deuxième partie nous permettront d'induire qu'il n'en est rien et que le foie agit sur le calomel comme sur l'albumine, la caséine, les peptones, la glycose, les alcaloïdes, l'ammoniaque, en modifiant ce composé. Mais avant d'aborder ces faits, nous devons étudier l'étiologie et la pathogénie de la stomatite mercurielle. Nous avons consulté sur ce sujet la thèse de M. Beaulies (*Quelques considérations sur la stomatite mercurielle*, Strasbourg 1862), et l'excellent article de M. Lermoyez : sur la pathogénie de la stomatite mercurielle (*Bulletin médical*, 22 juin 1892).

On désigne sous le nom de ptyalisme mercuriel, salivation ou stomatite mercurielle, l'inflammation de la bouche qui se développe consécutivement à l'absorption du mercure ou de ses composés et qui résulte de l'action spéciale que ce métal exerce sur la membrane muqueuse et

les glandes salivaires. (Grisolle, *Traité de pathologie interne.*)

Etiologie. — Les causes capables d'influer sur la production du ptyalisme sont nombreuses ; on peut les répartir en trois catégories :

- a) Causes dépendant du composé mercuriel ;
- b) Causes dépendant des individualités ;
- c) Causes externes.

a) Toutes les préparations hydragyriques, quelle qu'en soit la voie d'absorption, sont capables de produire la salivation, mais toutes ne jouissent pas au même degré de cette faculté, il est constant que le calomel l'amène plus facilement que le sublimé, par exemple ; bien plus, pour une même préparation, cette faculté augmente ou diminue, suivant la méthode employée ; ainsi la même quantité de calomel produira beaucoup plus facilement et plus rapidement la stomatite si on la fractionne, que si on l'emploie en une fois.

b) Les causes individuelles sont les plus nombreuses, elles portent sur la prédisposition, l'âge, le sexe, la constitution, les professions. Il s'en faut que tous les individus soient également aptes à contracter le ptyalisme. Tel s'en verra atteint parce qu'on lui aura cautérisé une seule fois un petit ulcère avec un sel mercurique, tel autre supportera des frictions mercurielles pendant des mois entiers. En général cependant, l'âge crée une prédisposition ; le ptyalisme se produit exceptionnellement chez les enfants, tandis qu'il est fréquent chez les vieillards. Les causes qui diminuent les sécrétions cutanées, les irritations gingivales de toute nature, la présence de vieux chicots augmentent

cette prédisposition. *Enfin, il est une cause, non encore signalée, qui crée cette idiosyncrasie, l'altération de la cellule hépatique.* Nous pensons qu'elle résume à elle seule un grand nombre des causes prédisposantes individuelles : âge, sexe, profession, etc., déjà citées. Nous montrerons en effet, dans la deuxième partie, l'influence du non-fonctionnement de la cellule hépatique dans la production de la stomatite.

c) Parmi les causes externes, le froid et particulièrement le froid humide augmente la salivation sans doute en ralentissant les fonctions cutanées.

Symptomatologie. — Chaleur excessive dans la bouche, sensibilité exagérée des gencives, saveur métallique désagréable. Sécheresse bientôt remplacée par une salivation abondante, d'où besoin de cracher. L'haleine devient extrêmement fétide. Il semble au malade que les dents se sont allongées et écartées.

L'examen de la bouche montre que les gencives, principalement celles qui couvrent les incisives et les canines de la mâchoire inférieure sont un peu tuméfiées et d'un rose pâle, sauf vers le collet des dents où elles sont d'un rouge plus foncé ; langue saburrale, enduit jaunâtre à la base des dents.

A un degré plus intense, les gencives rouges et tuméfiées saignent et s'érodent à la moindre pression. La muqueuse des joues et les ganglions voisins participent à l'inflammation.

La langue augmente de volume et ne peut plus être contenue par les arcades dentaires, la salive horriblement fétide s'écoule constamment. Langue et dents sont recouvertes d'un enduit pultacé d'odeur insupportable.

La parole est presque impossible, la déglutition est très douloureuse. Il y a prostration et alanguissement.

A un degré extrême, l'inflammation gagne la trompe d'Eustache, les fosses nasales, les gencives s'ulcèrent et se détachent en putrilage, les dents tombent et les maxillaires se nécrosent.

Marche et durée. — Le plus ordinairement la stomatite est simple, souvent elle est limitée aux premiers symptômes si on supprime immédiatement le traitement mercuriel. Mais parfois malgré cette suppression, la stomatite persiste et passe à l'état chronique.

Ajoutons que dans bien des cas, la stomatite était recherchée des cliniciens. On lui attribuait un rôle curateur non seulement dans le traitement de la syphilis, mais encore dans nombre d'affections. C'est ainsi que Velpeau la conseille dans la péritonite aiguë, il conseille le calomel à doses fractionnées, afin de provoquer la salivation, car, dit-il, la plupart des malades qui l'ont guérissent.

Nélaton dit à propos de la kératite purulente et de l'iritis aiguë : « On se trouvera bien de donner aussi le mercure de manière à amener la salivation dont l'effet sera de produire une dérivation énergique. »

En cas de chancre phagédénique, on a aussi préconisé le ptyalisme. On administre 1 gramme de calomel divisé en cent paquets ; en prendre un toutes les dix minutes. Le lendemain toujours pleine salivation et ulcération s'est modifiée ; elle a l'aspect d'une plaie de bonne nature.

La méthode généralement employée pour obtenir la stomatite était celle de Law : on fait avec un grain de calomel (6 centigrammes) et une certaine quantité de gentiane douze pilules que le malade prend à une heure d'in -

tervalle; souvent la salivation a déjà commencé à se montrer avant que le malade ait pris vingt-quatre pilules; quelquefois il en faut quarante-huit, le plus souvent trente-six. Nous interpréterons ces faits dans le chapitre suivant.

Pathogénie. — D'intéressantes recherches ont été faites ces dernières années sur ce point qui ont profondément modifié les idées anciennes. C'est encore la doctrine microbienne qui a opéré cette révolution pathogénique. On attribua tout d'abord la stomatite à l'action directe du mercure : l'imprégnation de l'organisme par le composé hydrargyrique produit une hypersécrétion salivaire ayant pour conséquence la stomatite. Toutefois une grave objection se présentait puisque la stomatite apparaît avant la salivation ; c'est une sécheresse extrême qui marque le début de l'accident. Aussi admit-on que le mercure produisait non pas la salivation, mais une ostéo-périostite alvéolo-dentaire dont le développement était favorisé par une gingivite antérieure, par la présence de chicots ou de dents cariées. Cette hypothèse était en harmonie avec le dicton des mineurs d'Almaden : pas de dents, pas de mal de bouche.

Bockart (1885) prouva expérimentalement que la présence des composés mercuriels dans la salive empêche la régénération de l'épithélium buccal dans les points où à chaque repas se produisent des érosions du fait de la mastication. Et dès lors ces points dénudés deviennent vulnérables et forment autant de centres de pullulation des bactéries buccales. Le mercure a créé le premier terme de la stomatite, les bactéries l'ont achevée. Ces deux facteurs : composé hydrargyrique et bactéries sont donc

nécessaires pour la production de la stomatite. Ajoutons qu'il faut en outre la présence de dents pour produire les érosions au moment de la mastication.

En 1888, de Renzi observe deux cas de guérison de stomatite mercurielle par des gargarismes de sublimé, tout en maintenant l'usage du mercure à l'intérieur. Il en conclut que la stomatite dite mercurielle est avant tout, une stomatite septique ; le rôle du mercure est à peu près nul, tout au plus diminue-t-il la nutrition de l'épithélium buccal et prépare-t-il ainsi un lieu de *minoris resistentiæ* qui succombera aux attaques des bactéries, mais celles-ci étant détruites, pas de stomatite possible.

D'après ce qui précède, le rôle du mercure dans la stomatite est peu à peu atténué, M. Galippe (*Journal des connaissances médicales*, 1890) le réduit encore et supprime la stomatite mercurielle du cadre nosologique. « Les stomatites toxiques, dit-il, présentent des caractères cliniques tellement voisins des stomatites septiques qu'on peut les considérer comme identiques. » Du reste, ajoute-t-il, le même traitement, l'antisepsie buccale, leur est applicable.

En 1891, P. Diday de Lyon (*Ann. de dermatologie et des maladies de l'oreille*) cite un cas de contagion de stomatite mercurielle entre époux. Il conclut que le mercure rend les bactéries buccales plus virulentes et celles-ci transportées sur un terrain favorable, y provoquent la stomatite.

M. Lermoyez dans l'article cité plus haut relate un cas de stomatite mercurielle développée chez une femme atteinte d'amygdalite à répétition, à la suite de gargarismes de cyanure de mercure répétés plusieurs fois par

jour, surtout après les repas. Les accidents de stomatite apparurent vers le sixième jour. Cette observation est l'exacte contre-partie des deux cas cités par de Renzi. Nous empruntons à M. Lermoyez sa conclusion qui nous paraît concilier tous les faits observés et laisse à la stomatite mercurielle sa spécificité propre.

« Tous nous avons la bouche septique, mais nous n'avons pas eu tous de la stomatite mercurielle, parce que tous nous n'avons pas pris du mercure. Bockart a nettement mis au point cette pathogénie en tenant compte des faits d'hôpital et de laboratoire. Il reconnaît aux bactéries buccales le pouvoir de produire les ulcérations de la stomatite, mais pour cela il faut que le mercure ait primitivement fait tomber l'épithélium ou plutôt qu'il ait empêché sa régénération au niveau des crêtes et replis de la muqueuse que les dents érodent à chaque repas et cette action empêchante qui appartient en propre au mercure donne à la stomatite sa spécificité étiologique. Le mercure commence la stomatite, les bactéries la continuent, or pareille association pathogénique se rencontre à chaque pas. »

Il en résulte que c'est le début de la stomatite qui fixe son identité, puis les bactéries entrant en scène l'influence initiale rentre au second rang et toutes les stomatites se confondent en une seule ; la stomatite septique.

Cette pathogénie conduit au traitement rationnel de la stomatite mercurielle ; faire l'antisepsie buccale non par le procédé paradoxal de Renzi, qui expose à une aggravation, mais par l'emploi de solutions alcalines phéniquées, de l'acide salicylique, etc.

II

Observations cliniques et discussion.

Parmi les applications thérapeutiques du calomel, nous avons signalé son emploi dans un certain nombre d'affections hépatiques : cholélithiasc simple ou s'accompagnant d'un endolorissement permanent de la région hépatique, congestion, cirrhoses biliaire, vasculaire, etc. Le calomel est dans ces cas, donné à la dose quotidienne de 1 à 4 ou 5 centigrammes, associé au régime lacté. En général, de pareilles doses ne sont accompagnées d'aucun accident de stomatite ; cependant dans les observations qui suivent, des accidents parfois graves de stomatite se sont déclarés, nous remarquerons que dans tous les cas, l'épreuve de la glycosurie alimentaire donnait des résultats positifs.

Cette épreuve de la glycosurie alimentaire est faite dans le service de M. le professeur Bondet chez tous les malades chez lesquels on soupçonne une altération fonctionnelle ou organique du foie.

Voici en quoi elle consiste :

On fait prendre au malade, le matin à jeun, 150 grammes de sirop de sucre ; on recueille l'urine pendant les quatre

heures qui suivent, et la recherche de la glycose est faite par la liqueur de Fehling. Si le résultat n'est pas net parce que l'urine est albumineuse ou ictérique, on la traite par le sous-acétate de plomb; on chasse l'excès de plomb par le bicarbonate de soude, et on recherche la glycose comme précédemment.

Nous ne citons que les observations où il y a glycosurie alimentaire, nous verrons que la stomatite est la règle; celles relatives à l'absence concomitante de glycosurie et de stomatite sont extrêmement nombreuses et ne nous arrêteront pas. C'est à l'extrême bienveillance de M. l'agrégé Roque, notre sympathique maître, suppléant M. le professeur Bondet, que nous devons les observations suivantes :

OBSERVATION I

Carcinome primitif des voies biliaires. — Glycosurie alimentaire. — Stomatite mercurielle après quatre jours d'administration d'une dose quotidienne de 4 centigrammes de calomel.

X..., salle Saint-Augustin, n° 55, entré le 1^{er} septembre 1893, sorti le 6 septembre, rentré le 28 septembre. Mort le 15 octobre.

Pas d'antécédents héréditaires. Fièvre paludéenne dans la jeunesse. Choléra en 1863. Pas de syphilis, pas d'alcoolisme. Emphyseme pulmonaire et bronchites à répétition depuis dix ans. L'état général a baissé, l'appétit diminuant et l'ictère s'établissant graduellement depuis trois mois.

A son entrée le 1^{er} septembre le malade présente une teinte ictérique généralisée à tous les téguments et à toutes les muqueuses. Cachexie. Vertiges lorsqu'il essaie de se lever ou de s'asseoir. Matité hépatique légèrement augmentée; le foie de consistance inégale est un peu douloureux à la pression; son bord libre qui

dépasse à peine les fausses côtes est légèrement irrégulier. L'anorexie est absolue. Les renvois sont fréquents, mais les vomissements alimentaires sont rares. L'ingestion des aliments provoque une heure après des douleurs assez vives dans la région hépatique, s'irradiant en ceinture. Le ventre est météorisé. Pas d'ascite, léger œdème des membres inférieurs. Rien au cœur, emphysème pulmonaire. Pouls 110 avec des intermittences. Température 37°5. Les selles sont décolorées, l'urine est un peu albumineuse; la réaction de Gemlin est très nette. A l'analyse on trouve 7 grammes d'urée par litre. L'épreuve de la glycosurie alimentaire est positive; pas d'urobiline.

Traitement: régime lacté. 4 centigr. de calomel tous les jours.

5 septembre. — L'état général n'a pas changé. Le trouble des fonctions digestives est aussi prononcé. Le malade se plaint d'une sensation de chaleur et de brûlure dans la bouche et d'une salivation abondante.

6 septembre. — Le malade refuse de prendre son calomel et demande sa sortie.

28 septembre. — Le malade rentre de nouveau à Saint-Augustin. Après sa sortie et bien qu'il eût cessé complètement l'usage du calomel les phénomènes de brûlure à la bouche et de salivation ont persisté pendant une semaine, l'haleine avait une odeur fétide, dit-il, et tous les phénomènes ont disparu depuis quatre ou cinq jours, il n'y en a plus trace actuellement mais l'état général s'est beaucoup aggravé; l'ictère est plus prononcé, l'anorexie est absolue, les vomissements sont très fréquents et la matité hépatique très augmentée. Le foie déborde de deux travers de doigt les fausses côtes; il est bosselé et la palpation est douloureuse.

A l'examen des urines on constate que le taux de l'urée est tombé à 5 grammes par litre, la glycosurie alimentaire persiste, l'urobiline est douteuse.

15 octobre. — Le malade s'est cachectisé progressivement; le foie a encore augmenté, les bosselures sont de plus en plus nettes. Il succombe aux progrès de sa cachexie.

L'autopsie pratiquée vingt-quatre heures après, montre l'existence d'un carcinome primitif des voies biliaires.

OBSERVATION II

Dilatation de l'estomac. — Congestion hépatique avec phénomènes d'insuffisance hépatique. — Glycosurie alimentaire. — Stomatite mercurielle après dix-huit jours d'une dose de 5 centigrammes de calomel par jour.

X., Marie, vingt-huit ans, salle saint-Roch, n° 14.

Entrée le 12 janvier 1894. Sortie le 26 avril.

Père mort phthisique. Mère morte d'une maladie d'estomac(?) ayant duré neuf mois et s'étant accompagnée de jaunisse.

A douze ans, au moment de l'établissement de la menstruation la malade aurait eu une série de malaises qui ont duré un an, mais sur lesquels elle ne peut donner aucun détail précis.

L'affection pour laquelle elle entre, remonte à trois ans.

Elle a commencé par des troubles dyseptiques et des vomissements qui se produisaient surtout le matin à jeun. La malade nie pourtant toute habitude alcoolique. L'appétit a graduellement diminué sans qu'il soit survenu d'amaigrissement notable. Les digestions sont pénibles et s'accompagnent de flatulence. Il n'y a pas de douleur. Il y a trois mois la malade a eu des hématoméses abondantes, qui ne se sont pas renouvelées depuis. Il y a deux mois une diarrhée abondante s'est établie sans mélcœna, les selles étaient décolorées, dit-elle. Cette diarrhée a cessé depuis quinze jours, mais depuis sont survenus des vomissements incoercibles, la malade vomit tout ce qu'elle prend ; elle ne peut plus ingérer que des liquides et les vomit le plus souvent.

A l'examen, on note la conservation d'un certain embonpoint ; la malade est pâle et faible ; la teinte subictérique s'étend aux muqueuses oculaire, labiale et linguale. L'estomac est nettement dilaté la sonorité occupe tout l'hypocondre gauche. Les bruits de clapotement et de succussion sont très nets. Le foie est énorme, sa limite supérieure atteint la cinquième côte ; sa limite inférieure

déborde les fausses côtes de 5 à 6 travers de doigt, si bien qu'à un premier examen on croyait sentir une tumeur dans la fosse illiaque droite. A la palpation le foie est dur, lisse, son bord libre est arrondi, douloureux à la pression. Rien au cœur ni aux poumons. T. — 37 degrés. La malade urine 1200 grammes ; les urines sont foncées et présentent les réactions de Gemlin et de Pettenkoffer. Peu d'urée, 1 gramme par litre ; il y a de l'urobiline en notable quantité. L'épreuve de la glycosurie alimentaire est positive.

Traitement : Deux capsules huileuses de menthol de 30 centigrammes. 5 centigrammes de calomel par jour. Eau alcaline. Régime lacté.

22 janvier. — Depuis trois jours les vomissements ont cessé, l'ictère persiste pourtant et le foie n'a pas diminué.

27 janvier. — Plus de vomissements. Le foie semble avoir un peu diminué, il reste toujours douloureux à la pression. Urines : 1800 grammes. 2 grammes d'urée par litre. Plus d'urobiline. Glycosurie alimentaire persistante.

3 février. — Depuis trois ou quatre jours le malade a une sensation de brûlure dans la bouche ; les vomissements n'ont pas reparu, mais la salivation est abondante. On constate une stomatite mercurielle de moyenne intensité ; on cesse le calomel et on prescrit des gargarismes avec le chlorate de potasse.

13 février. — Malgré la cessation du calomel, la stomatite est devenue très intense. L'haleine est horriblement fétide ; les ulcérations gingivo-labiales se sont étendues. Légère amélioration depuis hier.

3 mars. — La stomatite est à peu près guérie ; les vomissements n'ont pas reparu mais la malade a maigri, son alimentation ayant été presque impossible. Les urines examinées à cette date contiennent 5 grammes d'urée par litre. Urines 1200 grammes. Pas d'urobiline. Glycosurie alimentaire persiste.

20 mars. — Depuis quelques jours la malade accuse des douleurs dans la continuité des membres inférieurs. A l'examen, troubles très nets de la sensibilité au tact et à la piqure ; la force est considérablement diminuée dans les deux membres inférieurs. La

marche est presque impossible. On porte le diagnostic de névrite périphérique toxique d'origine hépathique. Les urines sont examinées de nouveau, la malade urine 1400 grammes. 7 grammes d'urée par litre. Pas d'urobiline coefficient urotoxique 0.482.

Le foie, considérablement diminué de volume ne déborde plus que de deux travers de doigt. Les vomissements se produisent encore une fois par semaine à la suite d'écarts de régime. La malade se plaint d'une sensation de brûlure à l'estomac. On remplace le menthol par le naphtol.

27 avril. — Après trois semaines de durée, les douleurs dans les membres inférieurs ont disparu ainsi que l'impotence fonctionnelle. Les fonctions digestives sont rétablies ; l'appétit est normal. Le foie déborde encore de deux travers de doigt les fausses côtes ; il n'est plus douloureux à la pression. La teinte subictérique des conjonctives persiste seule très atténuée. Les selles sont colorées. Plus de réactions de Gemlin et de Pettenkoffer. La malade urine 1500 grammes et à 9 grammes d'urée par litre. Pas d'urobiline. La glycosurie alimentaire persiste encore. Malgré nos conseils le malade demande sa sortie.

OBSERVATION III

Cirrhose atrophique alcoolique. — Glycosurie alimentaire. — Stomatite mercurielle produite par l'ingestion de 5 centigrammes de calomel pendant cinq jours.

X..., quarante-deux ans, salle Saint-Augustin, n° 29.

Entré le 22 octobre 1893, sorti le 6 décembre 1893.

Rentré le 29 décembre, mort le 18 janvier 1894.

Parents morts, âgés de soixante-quatorze ans et quatre-vingt-deux ans, de maladies inconnues. — Aucun antécédent personnel ; jamais de maladie. Mais le malade qui est forgeron fait depuis dix ans des excès alcooliques, il boit trois litres de vin par jour et un litre d'eau-de-vie de marc en trois jours. Santé bonne

jusqu'au commencement de l'année 1893. Le malade très vigoureux du reste remarqua alors que son embonpoint augmentait et qu'il devenait obèse. L'anorexie s'établit en août seulement. A la même époque survinrent des épistaxis quotidiennes assez abondantes, accompagnées de pyrosis et de pituite matutinale. Pas de vomissements alimentaires. L'ictère apparut au commencement de septembre, très léger d'abord ; il a persisté depuis.

A l'examen. — Ictère généralisé peu foncé ; le malade est obèse, le ventre très volumineux est météorisé ; légère ascite ; le volume du foie est difficile à apprécier par la percussion, mais à la palpation le bord libre déborde les fausses côtes de trois travers de doigt, La pression n'est pas douloureuse ; un peu de circulation complémentaire abdominale. La rate est grosse ; il existe un léger œdème des membres inférieurs. Rien au cœur. Pouls, 90. T. 37°5. Rien aux poumons. Les urines sont peu abondantes 900 grammes, très foncées, présentant les réactions de Gemlin et de Pettenkoffer. Léger disque d'albumine par acide ou chaleur. Urée 14 grammes par litre. Pas d'urobiline. Glycosurie alimentaire.

Traitement. — Régime lacté. Eau alcaline, 5 centigrammes de calomel par jour.

30 octobre. — Le malade présente une stomatite et une gingivite mercurielle ; l'haleine a une odeur infecte, les ulcérations sont manifestes, la salivation est abondante. Les phénomènes auraient débuté il y a trois jours, par une sensation de brûlure à la bouche non accusée par le malade à ce moment. On suspend le calomel et on ordonne des gargarismes au chlorate de potasse. Les urines présentent les mêmes caractères. La glycosurie alimentaire et l'albumine persistent. Le malade urine moins de 1 litre, il y a 7 grammes d'urée par litre.

28 novembre. — L'état général s'aggrave ; l'anorexie est complète. Les digestions très pénibles s'accompagnent de renvois ; pas de vomissements. L'amaigrissement est très notable ; le ventre est plus volumineux, l'ascite a augmenté. Le foie reste gros et douloureux à la pression. L'ictère n'a pas changé. La réaction de Gemlin persiste ainsi que la glycosurie alimentaire. Il y a 5 grammes d'urée par litre et le malade urine 1500 grammes par jour.

6 décembre. — L'état est stationnaire; le malade découragé réclame sa sortie.

29 décembre. — Le malade rentre, la cachexie est augmentée, l'œdème des membres inférieurs a envahi le scrotum; l'ascite considérable rend la palpation du foie impossible. L'ictère est marqué.

2 janvier. — Même état, la cachexie augmente; 1200 grammes d'urine renfermant 7 grammes d'urée par litre; léger précipité d'albumine, glycosurie alimentaire mais pas d'urobiline.

10 janvier. — Alimentation devenue impossible; amaigrissement extrême du visage et du tronc; météorisme et ascite énormes; œdème de plus en plus considérable des membres inférieurs. Langue sèche, fuligineuse. Etat de subdelirium.

18 janvier. — Le malade meurt, le délire ayant persisté sans convulsions ni phénomènes nets d'urémie.

A l'autopsie on trouve le foie dur, scléreux, diminué de volume; aspect typique de la cirrhose atrophique. Les voies biliaires sont perméables; la rate est grosse, les reins sont rouges, durs et gros, ne se décortiquent pas et ont un aspect mamelonné; à la coupe ils présentent une dilatation kystique manifeste.

OBSERVATION IV

Cancer stomacal. — Cancer secondaire du foie. — Glycosurie alimentaire. — Stomatite mercurielle après l'ingestion de 3 et 5 centigrammes de calomel pendant dix jours.

X..., quarante-neuf ans, Saint-Augustin. n° 51.

Entré le 23 août 1893. Mort le 19 septembre.

Pas d'antécédents héréditaires, ni alcoolisme, ni syphilis, ni impaludisme. Bonne santé habituelle.

Il y a cinq ans, le malade reçut dans la région épigastrique un coup de pied de cheval; une hématomérose s'en suivit. Il dit avoir, eu depuis une série de troubles digestifs peu nets caractérisés surtout par de la flatulence et des renvois gazeux. Pas de vomisse-

ments. Il a conservé l'appétit jusqu'en avril dernier. A cette époque l'anorexie s'établit peu à peu en même temps que surviennent des vomissements alimentaires et des hématemèses peu abondantes mais presque journalières pendant un mois. Le malade maigrit beaucoup à cette époque perdant 17 kilogrammes en quelques semaines. Depuis le mois de juin il ressent de vives douleurs dans la région du foie, s'irradiant à tout l'abdomen. L'ictère a apparu il y a trois mois, il a persisté devenant de jour en jour plus foncé. Léger œdème des membres inférieurs datant de deux mois; augmentation de volume du ventre.

A l'entrée on constate du météorisme abdominal et de l'ascite; la circulation complémentaire est bien dessinée. Il est impossible de se rendre compte du volume du foie par la percussion, à la palpation on sent son bord libre dur, mamelonné, débordant de deux travers de doigt les fausses côtes. Au niveau de son lobe gauche ou dans la région pylorique existe une tumeur de la grosseur d'une orange, dure, mamelonnée, très douloureuse à la pression. L'ictère est général et très foncé. Rien au cœur ni aux poumons. Urines rares, 80G grammes, présentant les réactions de Gemlin et de Pettenkoffer; 5 grammes d'urée par litre. Pas d'urobiline, pas d'albumine. Glycosurie alimentaire.

Traitement. — 3 centigrammes de calomel par jour, 40 centigrammes de naphtol en deux cachets. Régime lacté. Alcalins.

31 août. — Vomissements incoercibles. L'alimentation est très difficile, la cachexie augmente. Le malade accuse des douleurs abdominales vives et se plaint de constipation. On porte la dose quotidienne de calomel à 5 centigrammes.

6 septembre. — Apparition de la stomatite. Sensation de brûlure et d'ardeur à la bouche, salivation très abondante. On suspend le calomel et on ordonne des gargarismes au chlorate de potasse.

13 septembre. — Malgré la suppression du calomel la stomatite a évolué, les ulcérations gingivales sont considérables, l'haleine est fétide, l'alimentation est impossible.

17 septembre. — La stomatite diminue mais le malade vomit tout ce qu'il prend, l'ictère est de plus en plus marqué, l'œdème des membres inférieurs augmente, la cachexie est extrême.

19 septembre. — Le malade succombe.

A l'autopsie : Cancer net du pylore avec généralisation au foie.

OBSERVATION V

*Cirrhose alcoolique atrophique, — Glycosurie alimentaire. —
Stomatite mercurielle après dix jours d'administration
de 3 centigrammes de calomel.*

X..., Saint-Augustin, n° 33.

Entré le 6 janvier 1894. Sorti le 22 janvier.

Pas d'antécédents héréditaires. Dix frères ou sœurs en bonne santé. Onze enfants en bonne santé. Alcoolique, boit par jour deux litres de vin, cinq ou six verres d'arquebuse et de l'absinthe. Il a déjà fait un séjour à l'hôpital en octobre 1893; le malade a remarqué depuis deux ans le développement graduel de son abdomen, l'appétit diminuait et il éprouvait une sensation de barre dans l'hypocondre droit. Les digestions étaient pénibles, mais ne s'accompagnaient pas de vomissements. Il a eu à plusieurs reprises des épistaxis abondantes.

A l'examen on constate un aspect cachectique, avec émaciation du visage et amaigrissement considérable; le ventre est météorisé; l'ascite est considérable, la sensation de flot très nette, la circulation complémentaire est très dessinée. Il est impossible de délimiter le foie par la percussion, la matité supérieure atteint la cinquième côte; la palpation ne donne aucun renseignement sur cet organe. L'œdème des membres inférieurs est marqué, la langue est sèche.

Traitement. — Régime lacté, 3 centigrammes de calomel par jour. Eau alcaline.

20 janvier. — L'état est le même. Le malade découragé réclame sa sortie. Depuis trois jours il a une sensation de brûlure dans la bouche, puis est survenue une abondante salivation; l'haleine est extrêmement fétide, des érosions apparaissent.

OBSERVATION VI

Cirrhose diabétique. — Glycosurie alimentaire. — Accidents légers de stomatite après treize jours d'administration de 5 centigrammes de calomel par jour.

X., soixante ans, Saint-Augustin, numéro 12.

Entré le 19 février 1894. — Sorti le 15 mars 1894.

Pas d'antécédents héréditaires. Bonne santé habituelle. Voyageur de commerce nettement alcoolique. Soigné depuis dix-huit mois pour un diabète glycosurique.

A son entrée le sucre a disparu des urines. Depuis deux mois l'appétit a diminué; les digestions sont extrêmement pénibles et les vomissements alimentaires ne sont pas rares. Des épistaxis ont lieu presque tous les jours. Le malade a remarqué depuis six mois l'augmentation de volume de son abdomen; depuis quinze jours les membres inférieurs sont œdématiés. Actuellement le ventre est énorme, l'ombilic fortement distendu forme une saillie; l'ascite est abondante, la circulation complémentaire est nettement dessinée. Il est impossible de se rendre compte du volume du foie. Les muqueuses ont une teinte ictérique; la peau est bronzée. Rien au cœur ni aux poumons. Les urines présentent les réactions de Gemlin et de Pettenkofer; il y a 22 grammes d'urée par litre et le malade urine 1600 grammes. Glycosurie alimentaire, mais pas d'urobiline.

Traitement. — Eau alcaline; trois prises de 2 grammes de bicarbonate de soude. Régime lacté, 5 centigrammes de calomel par jour.

6 mars. — Le malade a été ponctionné; on a retiré douze litres de liquide, l'oppression a diminué, les fonctions digestives semblent un peu meilleures; mais il accuse une sensation de brûlure à la bouche, la salivation est abondante. On suspend le calomel et on ordonne des gargarismes au chlorate de potasse.

12 mars. — La salivation persiste; l'haleine est fétide; les muqueuses labio-gingivales sont rouges, injectées, tomenteuses, il n'y a pas d'ulcérations véritables.

15 mars. — La stomatite rétrocede et peut être considérée comme guérie. Deux ponctions, l'une de six litres, l'autre de dix litres ont été pratiquées. Etat reste stationnaire, la teinte bronzée des téguments s'accroît; le malade réclame sa sortie.

OBSERVATION VII

Cirrhose atrophique. — Glycosurie alimentaire. — Stomatite mercurielle après quinze jours d'administration d'une dose quotidienne de 5 centigrammes de calomel.

X., cinquante-cinq ans. Saint-Augustin, numéro 15.

Entré le 12 mars 1894. Sorti le 3 avril 1894.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels. Alcoolique invétéré.

Depuis cinq ans le malade a des pituites et des vomissements bilieux matutinaux. Il y a trois ans, à deux jours d'intervalle, il eut deux épistaxis très abondantes. La santé générale ne s'est altérée que depuis six mois. L'appétit a graduellement disparu, les digestions sont devenues pénibles et s'accompagnent de renvois gazeux. Le ventre est augmenté de volume, le malade a de la peine à boutonner son pantalon.

A son entrée l'oppression est pénible surtout après les repas; le ventre est météorisé. Il y a de l'ascite dans les deux fosses iliaques et la circulation complémentaire est assez nette.

Pas d'œdème des membres inférieurs; la matité hépatique commence à la cinquième côte; la limite inférieure ne peut être trouvée ni par la percussion ni par la palpation. Rien au cœur; déformation emphysémateuse du thorax. Teinte subictérique des conjonctives et de la muqueuse linguale. Le teint est pâle, le visage est amaigri et les veinosités sont marquées aux pommettes. Les selles

restent colorées mais sont rares ; aussi le malade se plaint-il de constipation. Les urines présentent la réaction de Gemlin à un faible degré ; il n'y a pas d'albumine, le malade urine par jour 1500 grammes, renfermant 14 grammes d'urée par litre. Il y a de la glycosurie alimentaire mais pas d'urobiline.

Traitement. — Régime lacté. — Eau alcaline. — 5 centigrammes de calomel par jour.

28 mars. — L'état général reste stationnaire ; l'oppression a augmenté, l'ascite est plus considérable, le malade réclame une ponction, on retire dix litres de liquide. Il se plaint en outre d'une sensation de brûlure et d'ardeur dans la bouche ; la salivation est abondante.

On suspend le calomel et on donne des gargarismes au chlorate de potasse.

3 avril. — Les mêmes sensations de brûlure persistent, un peu atténuées ; il n'y a pas d'ulcérations ; le malade réclame sa sortie.

OBSERVATION VIII

Cirrhose hypertrophique graisseuse alcoolique. — Glycosurie alimentaire. Stomatite après l'administration de 4 centigrammes de calomel pendant quinze jours.

X., quarante-deux ans. Saint-Augustin, numéro 14.

Entré le 30 mai 1894. Mort le 31 juillet.

Pas d'antécédents héréditaires. Syphilis probable. Habitudes alcooliques depuis l'âge de vingt ans. Vomissements bilieux matutinaux depuis quinze ans. Le début vrai de la maladie remonte à dix-huit mois ; l'anorexie s'est établie et des vomissements alimentaires sont apparus après les repas. Le malade a eu de la diarrhée pendant dix mois, quatre selles par jour. Après sa suppression, augmentation de volume du ventre. Depuis deux mois, œdème des jambes. A son entrée, le malade est amaigri, les téguments ont une teinte terreuse avec éruptions acnéiques sur la face. On

constate une teinte subictérique des conjonctives et des muqueuses. L'abdomen est énorme, la sensation de flot du liquide ascitique est très nette; la circulation complémentaire est bien dessinée. Le foie paraît gros et déborde les fausses côtes de quatre travers de doigt. La rate est très grosse; la matité sur la ligne axillaire atteint 12 centimètres; les urines sont très foncées, rares 800 grammes, elles ne contiennent ni sucre ni albumine. Urée 10 grammes par litre. Pas d'urobiline; la glycosurie alimentaire est très nette.

On institue un traitement par le régime lacté, le naphthol et les alcalins.

7 juin. — Les troubles digestifs sont de plus en plus accentués; la constipation est opiniâtre; le malade réclame une ponction. On retire six litres d'un liquide clair citrin; le foie percuté après semble mesurer 18 centimètres de haut. On donne du calomel, 4 centigrammes par jour.

23 juin. — Le malade a une gingivite assez intense; sensation de brûlure et d'ardeur dans la bouche; la salivation est assez abondante, l'haleine est fétide. Il a pris en tout 60 centigrammes de calomel en quinze jours; on supprime le calomel et on donne des gargarismes au chlorate de potasse.

29 juin. — La gingivite persiste, très pénible, empêchant l'alimentation; les érosions sont très marquées.

8 juillet. — La gingivite s'améliore; le malade réclame une nouvelle ponction. La cachexie est de plus en plus prononcée. La glycosurie alimentaire persiste; l'urée tombe à 5 grammes par litre. Pas d'urobiline.

22 juillet. — Mort.

23 juillet. — A l'autopsie, le foie est gros, il pèse 1950 grammes. Il est très dur à la coupe et apparaît nettement traversé par une série de cloisons fibreuses. Cette coupe reste lisse, elle est l'indice de phénomènes de cirrhose et de stéatose.

OBSERVATION IX

*Cirrhose hypertrophique biliaire. Glycosurie alimentaire.
Légers accidents de stomatite, après dix jours d'admi-
nistration de 4 centigrammes de calomel par jour.*

X..., cinquante-sept ans. Saint-Augustin, n° 37.

Entré le 31 mai 1894. Sorti le 22 juin.

Pas d'antécédents héréditaires. Pas de maladie antérieure. Alcoolique invétéré. Le malade présente du tremblement des mains, a des rêves, des cauchemars et des vomissements pituiteux depuis dix ans. Il y a trois mois, le malade a commencé par éprouver de la gêne et de la pesanteur dans l'hypochondre droit ; depuis deux mois, l'anorexie s'est établie et des vomissements alimentaires assez fréquents sont survenus ; l'amaigrissement est considérable. Le 30 avril, dans la nuit, le malade a eu des hématomèses abondantes et des méloena ; depuis cette époque, l'ictère a apparu et il s'est foncé de plus en plus.

Actuellement l'appétit est nul ; l'amaigrissement très marqué ; les vomissements alimentaires sont quotidiens ; la teinte jaune est étendue à tous les téguments et à toutes les muqueuses. Le foie déborde les fausses côtes de plusieurs travers de doigt ; on constate un météorisme abdominal considérable, mais pas d'ascite ; l'estomac ne paraît pas dilaté, la rate ne semble pas grosse. Rien au cœur ni aux poumons. Les selles sont décolorées et fétides, L'urine est très foncée et présente les réactions de Gemlin et de Pettenkoffer. Pas d'albumine. Il y a 8 grammes d'urée par litre et le malade urine 1500 grammes. La glycosurie alimentaire est très nette. Urobiline douteuse.

Traitement. — Régime lacté, naphtol, 4 centigrammes de calomel par jour. Eaux alcalines.

11 juin. — Etat général toujours aussi mauvais. Les troubles digestifs persistent, l'anorexie est absolue ; l'ictère s'est accru.

Urines, 1500 grammes contenant 5 grammes d'urée par litre. Glycosurie alimentaire nette. Urobiline douteuse. La température est au-dessous de la normale ; le pouls est irrégulier. Le malade se plaint d'une sensation de brûlure dans la bouche et d'un peu de salivation. On suspend le calomel et on donne des gargarismes au chlorate de potasse.

22 juin. — La stomatite n'a pas évolué franchement ; la salivation et la sensation de brûlure ont disparu au bout de quatre ou cinq jours. Le malade se cachectise de plus en plus et réclame sa sortie.

OBSERVATION X

Ictère catarrhal avec congestion hépatique. Glycosurie alimentaire. Légers accidents de stomatite après vingt jours d'absorption de 5 centigrammes de calomel par jour.

X., soixante-neuf ans. Salle Saint-Augustin, 41.

Entré le 28 avril 1894. Sorti le 15 juillet.

A toujours eu une bonne santé. N'avait pas d'habitudes alcooliques régulières. Le lundi de Pâques, s'étant enivré, il s'endormit sur le sol humide ; le soir, il ressentit des frissons et des malaises, et dès le lendemain, l'appétit disparut à peu près. Il chercha alors un soutien dans l'alcool et se mit à boire quotidiennement du cognac et deux litres de vin vieux. Ce régime dura trois semaines, après quoi, la faiblesse persistant, l'anorexie étant de plus en plus marquée, l'ictère apparut.

A son entrée, on constate un ictère foncé ; la peau a une teinte olivâtre ; le malade a maigri, mais n'a pas l'aspect cachectique ; la digestion est pénible, mais il n'y a pas de vomissements. A l'examen, le foie paraît très gros ; la matité commence dans le quatrième espace intercostal et se prolonge à trois travers de doigt au-dessous des fausses côtes ; pas de douleurs spontanées, mais douleurs à la palpation. Les selles sont décolorées et fétides, les

urines très foncées. Elles présentent les réactions de Gemlin et Pettenkoffer. Pas d'albumine. Pas d'urobiline, mais l'épreuve de la glycosurie alimentaire est positive. Le malade urine 1200 grammes contenant 13 grammes d'urée par litre. On prescrit quatre lavements froids par jour, eaux alcalines, régime lacté et 5 centigrammes de calomel.

22 mai. — Depuis cinq ou six jours, on constate de l'hypothermie. T. varie entre 36 et 36 degrés 5. L'état général semble meilleur; le malade demande à manger, mais reste au régime lacté. Les urines ont les mêmes caractères que précédemment, mais le malade se plaint d'une sensation de brûlure dans la bouche; il a des crachements fréquents et l'haleine très fétide. On suspend le calomel et on ordonne des gargarismes au chlorate de potasse.

26 mai. — La sensation de brûlure à la bouche persiste; l'haleine est toujours fétide, la salivation assez abondante, mais il n'y a pas d'ulcérations bien nettes.

4 juin. — La stomatite a disparu, l'ictère a beaucoup diminué; le malade demande à manger; les selles commencent à être colorées.

Il urine 1.200 grammes contenant 13 grammes d'urée par litre; le glycosurie alimentaire persiste.

27 juin. — L'amélioration est de plus en plus nette. Le foie n'est plus douloureux à la palpation; il est diminué de volume. La teinte ictérique des téguments a presque disparu. Le malade urine trois litres avec 14 grammes d'urée par litre; le glycosurie alimentaire a disparu.

On commence l'alimentation.

15 juillet. — Le malade part pour Longchêne très amélioré et à peu près guéri.

La thèse de Rogér, déjà citée, contient également six observations qui viennent corroborer les précédentes. Nous les résumons très brièvement. Le traitement est, du reste, le même dans tous les cas : Régime lacté et 2 centigrammes de calomel par jour.

OBSERVATION III. — *Cirrhose atrophique.*

Glycosurie alimentaire. — Stomatite intense après sept jours de traitement. — La stomatite évolue, grave malgré la suppression du calomel.

Les obs. IV et VII de la même thèse sont relatives à des cirrhoses hypertrophiques. — Il n'y a pas de glycosurie alimentaire et pourtant de très légers accidents de stomatite. — Nous interpréterons ces faits.

Quant aux trois autres : Obs. VIII : lithiasé biliaire, ictère catarrhal. — Obs. IX : cirrhose atrophique. — Obs. XII : ictère, il n'y a ni glycosurie alimentaire ni stomatite. — Du reste dans ces trois cas l'amélioration du malade est signalée.

En résumé, nous constatons que sous l'influence du même traitement, la stomatite apparaît grave en général s'il y a glycosurie alimentaire ; par contre, il n'y a pas de stomatite s'il n'y a pas de glycosurie alimentaire. Remarquons que la glycosurie alimentaire est l'indice d'un foie pauvre en glycogène. La conclusion s'impose, le foie joue un rôle évident dans la production de la stomatite. Mais quel est ce rôle ?

Tout d'abord, nos expériences relatées dans la première partie, corroborant les résultats de Reiderer et de Cl. Bernard, montrent que le foie ne retient pas le composé mercuriel et qu'il ne l'élimine pas. Donc, ce composé mercuriel ne peut éprouver qu'une transformation dans le tissu hépatique. Et cette transformation n'étant produite que par un foie riche en glycogène, nous devons nous demander si elle est propre à la cellule hépatique elle-même, ou si elle ne dépend pas plutôt du glycogène

accumulé dans cette cellule. Tauret a prouvé, mais en dehors de l'organisme, que les alcaloïdes et l'ammoniaque ou ses sels à acides organiques sont profondément modifiés au contact de la glycose. En chauffant, en effet, les alcaloïdes avec la glycose en vases clos, il les a vus se transformer. On sait, du reste, qu'il y a augmentation de la toxicité de l'alcaloïde lorsqu'il traverse un foie pauvre en glycogène, ce qui explique, en partie, les phénomènes d'intoxication qui peuvent se produire sous l'influence de l'hyperthermie, puisque le glycogène du foie est diminué. Tauret conclut que cette transformation des alcaloïdes est due au glycogène hépatique. Telle n'est point notre opinion. Les expériences de Tauret ne nous paraissent point démonstratives, car elles réalisent la transformation dans des conditions de température et de pression qui sont loin d'être obtenues dans le tissu hépatique. Le glycogène a des affinités chimiques trop peu marquées pour opérer des décompositions, des transformations aussi profondes. Nous pensons que ces transformations sont une des manifestations de l'activité vitale de la cellule ; le glycogène accumulé dans cette cellule est un témoin de cette activité, car la fonction glycogénique par sa première phase, transformation du glycose de la veine porte en glycogène, n'est qu'un cas particulier de cette importante fonction du foie. L'hyperglycémie est nocive comme l'oxygène sous une pression élevée. Le sucre de la veine porte, lorsqu'il est en excès, peut être assimilé aux substances toxiques qu'elle charrie. Et, dès lors, la glycosurie alimentaire est le résultat pathologique dû à l'abolition de cette fonction de transformation des poisons, tandis que la présence d'une quantité notable de glycogène dans le

tissu hépatique est un excellent critérium de cette transformation.

Cette modification des poisons exige de la part de la cellule hépatique un surcroît d'activité, une sorte de surmenage physiologique d'autant plus accusé que la transformation nécessite une plus grande somme d'énergie chimique et, à cet égard, il existe des différences notables entre les différents corps ; en ce qui concerne le calomel, nous pouvons ajouter que la transformation est laborieuse, pénible et ne peut être effectuée que par une cellule hépatique saine, puisque dans les observations citées, nous voyons apparaître des accidents de stomatite, très légers, il est vrai, alors que la glycosurie alimentaire n'existe pas. (Obs. IV et VII de la thèse de Roger.)

On pourra objecter que le calomel, à la dose de 1 gramme pris en une fois ne produit pas de stomatite, en général, tandis que, à une dose de 1 ou 2 grains, c'est-à-dire, 1 décigramme au plus, pris, en vingt ou trente fois, à dix minutes d'intervalle (méthode de Law), la stomatite est la règle.

Tout d'abord, bien que la dose ingérée dans le premier cas soit plus grande, il est possible que la quantité absorbée soit moindre à cause des effets purgatifs produits par une dose élevée ; effets qui ne se produisent pas sans entraîner une quantité notable de calomel non transformé. En second lieu, dans la méthode de Law, les premières doses ingérées et absorbées irritent la cellule hépatique et sont aisément transformées, mais cette répétition des mêmes actes physiologiques dans un court laps de temps crée dans la cellule une sorte d'accoutumance, d'inhibition et,

dès ce moment, le composé mercuriel n'est plus modifié par le foie.

Cette modification qu'éprouve le calomel ingéré, ou mieux le composé absorbé, a pour effet de rendre ce composé hydrargyrique moins nocif pour les cellules de l'épithélium buccal ou de permettre son élimination par une autre voie.

CONCLUSIONS

I. Le calomel ingéré, quelle que soit la forme sous laquelle il pénètre dans le torrent circulatoire, n'est ni accumulé dans le foie, ni éliminé par la bile ; mais il éprouve dans la cellule hépatique saine une transformation qui le rend moins nocif pour les cellules de l'épithélium buccal ou permet son élimination par une autre voie.

II. La formation du glycogène à l'aide du glucose de la veine-porte et la fonction de transformation des poisons, du calomel en particulier, ne sont que l'expression d'un même acte physiologique de la cellule hépatique. Et de même que la glycosurie alimentaire est l'indice d'une altération fonctionnelle coïncidant avec une lésion transitoire ou permanente de la cellule hépatique, l'apparition de la stomatite mercurielle, produite par des ingestions quotidiennes de calomel à la dose de 1 à 5 centigrammes, permet de conclure à un trouble fonctionnel de cette cellule.

Comme conséquences thérapeutiques :

III. La constatation de la glycosurie alimentaire est une

contre-indication à l'emploi du calomel à doses quotidiennes fractionnées dans le traitement des affections hépatiques, car on s'expose à des accidents parfois graves de stomatite qui nécessiteront la suppression du traitement à bref délai et avant toute amélioration.

IV. Le calomel est utile et indiqué dans la lithiase biliaire, l'ictère catarrhal, la congestion du foie, puisqu'il n'y a pas, en général, de phénomènes d'insuffisance hépatique. Il est également utile dans le traitement des cirrhoses biliaire ou vasculaire, mais au début seulement, car elles s'accompagnent plus ou moins rapidement d'une déchéance de la cellule hépatique.

Au point de vue du pronostic :

V. Dans le traitement des affections hépatiques par le calomel à dose quotidienne de 1 à 5 centigrammes, l'apparition de la stomatite est toujours un indice grave, non seulement parce qu'elle compromet l'alimentation, mais, et surtout, parce qu'elle indique une insuffisance hépatique qui peut être transitoire et curable en cas d'ictère, de lithiase, ou définitive et incurable en cas de cirrhoses.

Vu, bon à imprimer :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
BONDET.

Vu, bon à imprimer :
LE DOYEN DE LA FACULTÉ,
LORTET.

Vu, bon et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
E. CHARLES.

TABLE

Avant-propos.	6
I. Considérations sur les mercuriaux, le calomel en particulier, et sur la stomatite mercurielle.	11
Expériences personnelles.	19
II Observations cliniques et discussion.	31
Conclusions.	53

